ITEM 326 : HÉPARINE

Héparine = polysaccharide sulfaté de taille variable : activité anticoagulante **indirecte** par **fixation à l'antithrombine** via une **liaison penta-saccharidique**, accélérant (x1000) **l'inactivation des facteurs de coagulation II (thrombine)** et **Xa**
Selon la longueur de la chaîne d'héparine :
- Importante (> 18 monosaccharides) : inactivation équivalente des facteurs II et X (HNF)
- Plus courte : inactivation principalement du **facteur X** (HBPM et Fondaparinux)

HEPARINE NON FRACTIONNEE

= **Glycosaminoglycane de haut poids moléculaire**, extrait de muqueuses animales (porc, bœuf) :
- Autres : mobilise l'inhibiteur du facteur tissulaire plasmatique, action **anti-inflammatoire**, **pro-agrégant plaquettaire**, active le tPA, **inhibe la prolifération endothéliale**, **anti-aldostérone**, active la lipoprotéine lipase et la lyse du collagène

Pharmaco-cinétique	- Inactivé *per os* : administration seulement en **IV** ou **sous-cutanée** - Forte fixation protéique et tissulaire : nécessité d'une **dose de charge** (bolus) - Demi-vie : IV = **90 minutes**, SC = **10h** - **Elimination réticulo-macrophagique** (indépendant de la fonction rénale) : ⍰ par un état inflammatoire - Ne traverse pas la barrière placentaire (haut PM)	
Molécule	- HNF IV = **héparinate de sodium** = **1 mL = 5000 UI** - HNF SC = **héparinate de calcium (Calciparine®)** : **1 mL = 25 000 UI**	
A but préventif	- Prévention thromboembolique à risque modéré ou élevé	- **Calciparine® SC** : **5000** UI/**0,2** mL x **2 fois**/jour → Ne nécessite pas de surveillance anti-Xa ou du TCA
A but curatif	- TVP, EP - Embolie artérielle - Prothèse valvulaire mécanique - FA - En cas de contre-indication aux HBPM et fondaparinux : SCA	- **HNF IVSE** : bolus de **80** UI/kg puis **18** UI/kg/h ou **500** UI/kg/j - **Calciparine SC** : **400** à **800** UI/kg/j en **3 injections**
CI absolue	- **Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine grave de type II** sous HNF ou HBPM - **Risque hémorragique** : - Lésion organique à risque de saignement - Hémorragie intracérébrale - Saignement évolutif cliniquement significatif - Trouble de l'hémostase - **Dissection aortique** - **Anesthésie péridurale ou rachianesthésie** : contre-indiqué pendant un traitement curatif par héparine	
CI relative	- **Injection IM** ou **intra-articulaire** récente - **HTA sévère** - **Ulcère gastroduodénal évolutif** - **Endocardite infectieuse** (sauf sur prothèse valvulaire mécanique, FA) - **Péricardite** - **AVC ischémique étendu** à la phase aiguë	

HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE

= Fragmentation de polymères d'HNF et sélection des chaînes courtes : perte partielle de l'effet anti-IIa avec conservation de l'effet anti-Xa

Pharmaco-cinétique	- **Elimination rénale** : contre-indiqué chez l'insuffisant rénal - Demi-vie : IV = **4h**, SC = **12-20h** - Variabilité interindividuelle très faible : surveillance de l'activité Xa seulement si terrain à risque	
Molécules	**Enoxaparine**	**Lovenox®**
	Tinzaparine	**Innohep®**
	Daltéparine	**Fragmine®**
	Nadroparine	**Fraxiparine®**
A but préventif	- Prévention de MTEV à risque modéré ou élevé	- Risque modéré : **enoxaparine 2000** UI/**0,2** mL/j, jusqu'à 2h avant chirurgie - Risque élevé : **enoxaparine 4000** UI/**0,4** mL/j, jusqu'à 12h avant chirurgie
A but curatif	- TVP - EP (sauf haut risque et risque intermédiaire haut) - SCA (STEMI ou NSTEMI) - FA (hors AMM)	- **Enoxaparine** : **100** UI ou **0,01** mL/kg x 2/jour - **Tinzaparine** : **175** UI/kg x 1/jour - **Daltéparine** : **100** UI/kg x 2/jour → Sans surveillance anti-Xa sauf cas particulier : cible = **0,5 à 0,8** UI/mL
CI	- **Insuffisance rénale sévère** : **DFG < 30 mL/min** - Identique HNF : **risque hémorragique, hémorragie active, atcd de TIH de type 2, dissection aortique**	

HBPM/HNF

Effets indésirables	**Hémorragie**	= De **1 à 4%** sous dose curative et **1 à 2%** sous dose préventive - **Asymptomatique** : TCA > 3 ou activité anti-Xa élevée - **Mineure** : - Traitement symptomatique (hémostatique local…) - Contrôle TCA ou anti-Xa : arrêt de l'héparine rarement nécessaire - **Majeure** : - Traitement symptomatique - Contrôle TCA et activité anti-Xa : **arrêt systématique de l'héparine**

<table>
<tr><td rowspan="3">HBPM/HNF</td><td rowspan="2">Effets indésirables</td><td>Hémorragie</td><td>Antagonisation</td><td colspan="2">= Sulfate de protamine : 1 mg IVL = 1000 UI d'HNF
- Ne pas dépasser 5 mg
- Indiqué si surdosage avec hémorragie grave
- Efficace surtout sur l'HNF (sur l'effet en rapport avec le facteur IIa)
- Peu efficace sur l'HBPM</td></tr>
<tr><td colspan="4">- Thrombopénie induite par l'héparine
- Traitement prolongé à dose élevée : ostéoporose, hyperkaliémie
- Autres : éruptions cutanées, ↗ transaminases, alopécie, priapisme, insuffisance surrénalienne aiguë</td></tr>
<tr><td>Modalités de prescription</td><td>Avant le traitement</td><td colspan="3">- Dépister une anomalie de la coagulation : NFS, plaquette, bilan de coagulation
- Recherche d'insuffisance rénale (HBPM) ou syndrome inflammatoire (HNF) : adaptation de dose</td></tr>
<tr><td>Pendant le traitement</td><td colspan="3">- Surveillance clinique : signes hémorragiques…
- Numération plaquettaire systématique sous HBPM ou HNF (sauf traitement par HBPM en contexte médical ou lors d'une grossesse) : 2 fois/semaine pendant 3 semaines puis 1/semaine</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Surveillance de l'efficacité</td><td colspan="3">= Dosage du TCA et/ou de l'activité anti-Xa (héparinémie) sous traitement curatif
➙ En cas de déficit en facteur XII, antithrombine ou anticoagulant circulant : suivi de l'héparinémie</td></tr>
<tr><td>Sous HNF curatif</td><td colspan="2">= Surveillance systématique 1 fois/jour : TCA ou activité anti-Xa (héparinémie)
- Cible :
. TCA = 2 à 3
. Activité anti-Xa = 0,5 à 0,8 UI/ml
- Dosage 5h après instauration/changement de dose, puis à n'importe quel moment (si IV) ou à moitié du temps séparant 2 injections (si SC)
➙ Absence d'élévation du TCA : évoquer un déficit en antithrombine</td></tr>
<tr><td>Sous HBPM curatif</td><td colspan="2">= Surveillance non systématique : activité anti-Xa ⍰objectif = 0,5 à 0,8 UI/ml
- Indiqué en cas de situation à risque :
. IR modérée : DFG = 30 à 60 ml/min
. Poids extrême : obèse ou < 50 kg
. Sujet âgé, enfant ou grossesse
. Risque ou manifestation hémorragique
- Dosage :
. Si 1 injection/j : après 2 injections, à 3-4h
. Si 2 injections/j : après 3 injections, à 4-6h</td></tr>
<tr><td>Relai AVK</td><td colspan="3">- Début des AVK entre le 1er et le 3e jour (en l'absence de contre-indication) : éviter une héparinothérapie prolongée > 8-10 jours (limite le risque de TIH)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">FONDAPARINUX</td><td colspan="5">= Penta-saccharide de synthèse : fixe l'antithrombine III ➙ activité anti-Xa exclusive indirecte</td></tr>
<tr><td>Modalités</td><td colspan="4">- Administration sous-cutanée
- Ne nécessite aucune surveillance systématique de la numération plaquettaire et de l'activité anti-Xa
- Anti-Xa cible = 0,5 à 1 UI/mL ⍰ suivi surtout en cas d'insuffisance rénale modérée</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Indication</td><td>Préventif</td><td colspan="3">- Prévention de MTEV : 1 injection/j (2,5 mg/j) à partir de 6h après l'intervention</td></tr>
<tr><td>Curatif</td><td colspan="3">- TVP aiguë
- EP non grave, bien tolérée : 7,5 mg/j
- SCA sans sus-décalage ST : 2,5 mg en 1 injection/j</td></tr>
<tr><td>CI</td><td colspan="4">- Insuffisance rénal sévère : DFG < 30 mL/min</td></tr>
<tr><td>EI</td><td colspan="4">- Risque hémorragique, sans antidote disponible
⍰ Aucun risque de TIH</td></tr>
<tr><td>Autr</td><td colspan="5">= Antithrombine direct (anti-IIa) par voie parentérale : utilisé en cas de TIH de type 2
- Héparinoïde (molécule synthétique) : danaparoïde (Orgaran®)
- Dérivé de l'hirudine (extrait de liquide produit par des sangsues) : lépirudine (Refludan®)</td></tr>
</table>

THROMBOPENIE INDUITE A L'HEPARINE

- TIH de type 1 : bénigne, origine non immune (effet pro-agrégant plaquettaire de l'héparine), apparition précoce < 5 jours, modérée > 100 G/L, sans complication, régresse malgré la poursuite du traitement
- TIH de type 2 = origine immune, potentiellement grave, d'apparition plus tardive vers J7-J10 : **IgG anti-facteur 4 plaquettaire** modifié par l'héparine ⍰ activation plaquettaire intense + activation de la coagulation ⍰ thrombose veineuse et/ou artérielle

Diagnostic

C

Accident thrombotique veineux et/ou **artériels :**
- **Thrombose veineuse** (plus fréquente) : **TVP** dans 50% des cas, **EP** dans 10-25% des cas
- **Thrombose artérielle** : de tout territoire (aorte abdominale et ses branches), avec aspect de **thrombus blanc**
- **Complication neurologique** dans 9,5% des cas : **AVC, thrombophlébite cérébrale**
- **Résistance à l'héparinothérapie** avec **extension du processus thrombotique initial**
- Chronologie :
  . **5 à 8 jours** après début de l'héparine
  . Parfois plus court en cas d'exposition à l'héparine dans les 3 mois : dès le 1er jour de traitement
  . Plus long en cas de traitement par **HBPM** : dans les 3 semaines

Autres :
- Plus rare :
  . **Nécrose cutanée au point d'injection**
  . **Nécrose hémorragique des surrénales**
- **CIVD** associé (10 à 20% des cas, n'exclut pas le diagnostic de TIH) : **hémorragie**

Score des 4T

- **Score intermédiaire/faible (≤ 5)** et **Ac anti-PF4 négatifs** ⍰ TIH peu probable
- **Score élevé (≥ 6)** et/ou **Ac anti-PF4 positifs** ⍰ TIH possible ou probable

	Thrombopénie	Délai	Thrombose	Autre cause
+2	Chute > 50% < 100 g/L	5 à 10 jours	Nouvelle thrombose Nécrose cutanée Réaction systémique aiguë	Aucune autre cause évidente
+1	Chute 30 de 50% ou 10 à 20 G/L	> 10 jours	Récidive/extension de la thrombose Erythème	Autre cause possible
+0	Chute < 30% < 10 G/L	< 5 jours sans traitement récent (< 100 jours)	Aucune	Aucune autre certaine

PC

- **Thrombopénie : plaquettes < 100 G/L** ou **diminution > 30-50%**
- Mise en évidence des **Ac associés** aux TIH (prélèvement après arrêt de l'héparine de préférence)
- Recherche d'Ac anti-PF4 et test fonctionnel : - **Ac anti-PF4** en présence d'héparine : d'emblée
  - **Test d'activation plaquettaire** : si TIH possible ou probable
  - **Test de libération de sérotonine radio-marqué**
- Normalisation des plaquettes à l'arrêt de l'héparine : réascension après 48h d'arrêt, correction en 4 à 7 jours

TTT

⍰ **Hospitalisation en USI** et contact avec un laboratoire d'hémostase spécialisé
- Arrêt immédiat de toute héparine dès la suspicion diagnostique (y compris purge de cathéter) et contre-indication à vie
- Supprimer toutes les lignes intravasculaires pré-enduites d'héparine
- **Déclaration** au **centre régionale de pharmacovigilance** de toute suspicion de TIH
- Contre-indication formelle : **HBPM**, **transfusion de plaquette** (sauf urgence vitale)
- Suivi : **NFS** 1/jour jusqu'à normalisation (en quelques jours ⍰ meilleur argument diagnostique

Anti-coagulation curative

- **Danaparoïde sodique** SC ou IVSE : adapté à la fonction rénale, surveillance anti-Xa
  → Si inefficace : évoquer une **réactivité croisée** (5 à 10% dans cas) et passer sous lépirudine
- **Lépirudine** IVSE uniquement : surveillance TCA, temps d'écarine → **risque majeur d'hémorragie**
- **Argatroban** : utilisable si réaction croisée héparine/danaparoïde sodique
- Autres :
  . Pronostic fonctionnel d'un membre/pronostic vital : **thrombolyse IV, chirurgie**
  . **AVK** : non utilisé seul à la phase aiguë, introduit au plus tôt dès réascension plaquettaire > 100
  . **Fondaparinux** : non utilisé à la phase aiguë, possible en cas de récidive
  . AOD

Prévention

Surveillance des plaquettes

- Avant le début d'héparine, puis à partir de **J5**, au moins 2 fois/semaine le 1er mois
- Surveillance dès la **1ère heure** après introduction d'héparine si administration d'héparine dans les 3 mois précédant
→ Surveillance peu efficace, discutée pour les HBPM

Prévention primaire

- durée d'utilisation des héparines la plus courte possible
- relais précoce par AOD ou AVK lorsque possible
- utilisation préférentielle des HBPM ou du fondaparinux dans les indications démontrées

Prévention 2ndre

- Certificat médical attestant le diagnostic de TIH pour chaque patient